

特集 サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

サイトメガロ感染症と皮膚疾患

—薬剤性過敏症症候群ではサイトメガロウイルスの再活性化が生じうる—

昭和大学医学部皮膚科学講座

渡辺 秀晃

薬疹の中には経過中に β ヘルペスウイルスに属する human herpesvirus 6 (以下 HHV-6) やサイトメガロウイルス (以下 CMV) が再活性化する薬剤性過敏症症候という疾患がある。しかも CMV が再活性化すると重篤な臓器障害を生じ、時に死亡の原因となることが明らかになってきた¹⁾。

薬剤による皮膚障害のうち、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson syndrome 以下 SJS), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群, toxic epidermal necrolysis 以下 TEN), そして本稿で概説する薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome 以下 DIHS) は多臓器障害を伴うために生命予後を脅かし重篤な後遺症を残すことも多いことから重症型薬疹に分類される²⁾。医薬品医療機器総合機構の最新のデータによれば、平成 18 年度から平成 22 年度の薬剤による副作用による健康被害の器官別大分類の内訳で、皮膚および皮下組織障害が全ての臓器中で第 1 位でありそのうち 19.4% が薬剤性過敏症症候群である³⁾。また薬剤性過敏症症候群の死亡率は 5 ~ 20% と報告されており²⁾、皮膚科医だけでなく臨床医であれば薬剤性過敏症症候群について熟知しておく必要がある。

薬剤性過敏症症候群とは

疾患概念

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は、ある特定の薬剤を比較的長期間内服した後に生じる重症の薬疹である¹⁾。1998 年に Tohyama ら⁴⁾、Suzuki ら⁵⁾がこの疾患を提唱して以来、10 数年の間に数多くの症例の集積がなされ診断基準の確立に至った (表 1)⁶⁾。冒頭で述べたように平成 18 年度から平成 22 年度の

間、薬剤による健康被害の器官別大分類、皮膚および皮下組織障害のうち 19.4% が DIHS であった (図 1)³⁾。診断基準では HHV-6 の活性化が一つのクライテリアとして挙げられていることに加えて、参考所見として CMV の再活性化を生じうることが記載されている。

臨床症状

DIHS は発熱や皮疹で発症することが多いが、発熱や倦怠感が数日先行することも少なくない。DIHS の典型的な初期症状とされているものは、顔面の著明な浮腫を伴ったびまん性の紅斑と、体幹・四肢の麻疹や伝染性単核球症様の紅斑で、紫斑も混在することがある。顔面の皮疹は眼囲を避ける傾向があり、鼻孔周囲・口囲に丘疹や痂皮を認めるのが特徴的であり (図 2a)、興味深い事にこの典型的な顔面の皮疹を認めるとその後に HHV-6 の再活性化を生じることが多い⁷⁾。ほとんどの症例でリンパ節腫脹、肝脾腫を認める。いったん発症すると、原因薬剤を中止しても顔面の浮腫と発赤は増強し、発熱もさらに上昇する (図 2b, c)¹⁾。この初発疹の増悪は原因薬中止後 3 ~ 4 日後に顕著となる場合が多く、本症の特徴とすることができるが、一方で主治医を不安にさせ、時に対応を誤らせる一因となる²⁾。眼結膜の充血や口唇にびらんや血痂を認める事もあり、この場合は皮膚粘膜眼症候群や中毒性表皮壊死症との鑑別が必要になる。

頻度・推定原因医薬品

DIHS の発症頻度は、原因薬剤を使用している 1000 人から 1 万人に 1 人と推定されている²⁾。上述した様に原因と考えられている医薬品は限られており、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビ

表 1 薬剤性過敏症候群の診断基準 2005
(厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班)

概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2～3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。

主要所見（必須）

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。
しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する。
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, cのうち1つ以上
 - a. 白血球増多（11,000/mm³以上）
 - b. 異型リンパ球の出現（5%以上）
 - c. 好酸球増多（1,500/mm³以上）
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化

典型 DIHS：1～7 全て

非典型 DIHS：1～5 全て、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

○参考所見

1. 原因医薬品は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2～6週間が多い。
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある。
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。
4. HHV-6の再活性化は、
 - ①ペア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍（2管）以上の上昇
 - ②血清（血漿）中のHHV-6 DNAの検出
 - ③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加
 のいずれかにより判断する。ペア血清は発症後14日以内と28日以降（21日以降で可能な場合も多い）の2点で確認するのが確実である。

HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる。

5. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる。

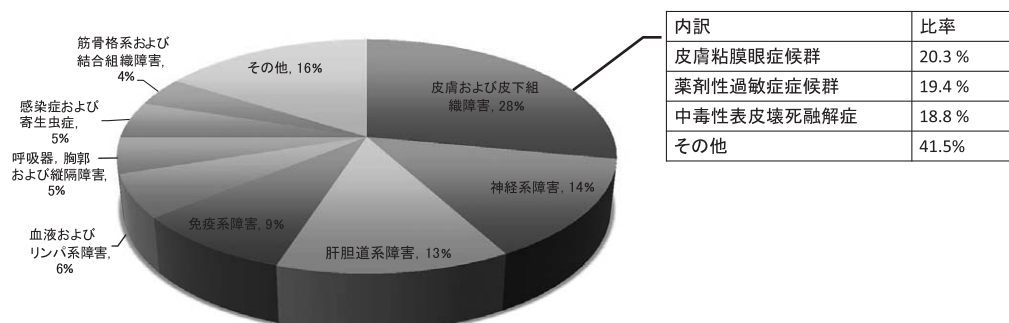


図 1 副作用による健康被害の器官別大分類の内訳（平成 18 年度～平成 22 年度）（文献 3）
平成 18 年度から平成 22 年度の薬剤による副作用による健康被害の器官別大分類の内訳で、皮膚および皮下組織障害が全ての臓器中で第 1 位であり、そのうち 19.4%が薬剤性過敏症候群であった。

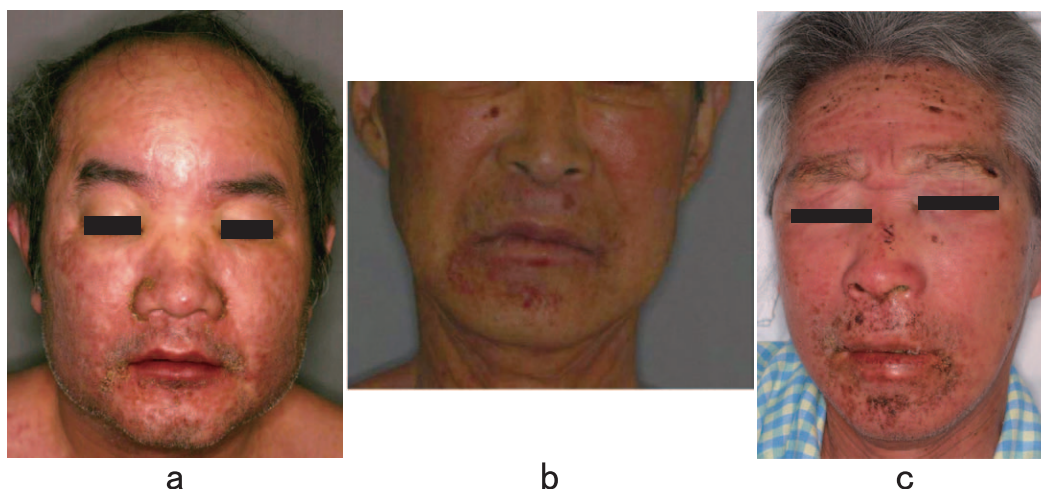


図 2 薬剤性過敏症候群の典型的臨床像

- a. DIHS の典型的な顔面の臨床像。顔面に浮腫がみられ、口囲には紅色丘疹、膿疱、鱗屑・痂皮がみられる。また、皮疹は眼囲を避けているのも DIHS に特徴的である。
- b. DIHS 患者入院時の臨床像。
- c. 患者 b の入院 5 病日目の臨床像。入院時に原因薬を中止し直ちに治療を開始しているにも関わらず、皮疹は悪化している。

タール、ゾニサミド、ラモトリギン、アロプリノール、サラズスルファピリジン、ジアフェニルスルフォン、メキシレチン、ミノサイクリンがほとんどである^{2,7)}。近年我々が報告したように、有機溶剤であるトリクロロエチレンでも本症とほぼ同様の症状を呈する⁸⁾。

発症までの期間

DIHS では他の薬疹と比べ内服開始から症状出現までの期間が長く、内服開始 2～6 週間後、平均約 1 か月後に突然全身症状と臓器障害を伴う重症薬疹を生じる。そのため、原因薬として見逃され易い。

検査所見

血液検査：白血球上昇（初期には白血球減少）、好酸球の増多、異型リンパ球、肝機能障害、腎機能障害、CRP の上昇、初期には免疫グロブリン（IgG, IgM, IgA）の減少が特徴的である¹⁾。

ウイルスの再活性化

ヒトヘルペスウイルスは線状の二本鎖 DNA をゲノムとしてもつ DNA ウイルスである。ヒトヘルペスウイルスの特徴の一つとして、潜伏感染が挙げられる。すなわち、宿主に一度感染すると、その後は増殖を停止して潜伏感染状態となり、体内に一生とどまる。潜伏感染したウイルスは、宿主の免疫状態や種々の刺激により増殖を再開するが、これがウイ

ルスの再活性化である。潜伏感染と再活性化を繰り返すことはヒトヘルペスウイルスの大きな特徴である⁹⁾。

ヒトヘルペスウイルスは現在、ヒトヘルペスウイルス 1 (HHV-1: 単純ヘルペスウイルス 1 型)、ヒトヘルペスウイルス 2 (HHV-2: 単純ヘルペスウイルス 2 型)、ヒトヘルペスウイルス 3 (HHV-3: 水痘・帯状疱疹ウイルス)、ヒトヘルペスウイルス 4 (HHV-4: Epstein-Barr ウイルス)、ヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5: ヒトサイトメガロウイルス, CMV)、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7)、ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8 の 8 種類に分類されている) (表 2)⁹⁾。

DIHS においては HHV-6, CMV, Epstein-Barr ウイルス, HHV-7 の再活性化がみられるが、興味深いことに図 3 の順序で再活性化し、これは骨髄移植後のヘルペスウイルスの再活性化の順序と類似する^{1,2,7)}。特に HHV-6 の再活性化は高頻繁にみられる。HHV-6 は HHV-6A と HHV-6B に分類され、病原性を持つのは HHV-6B であり、突発性発疹の原因とされている¹⁰⁻¹²⁾。DIHS で再活性化をおこすのも HHV-6B で、わが国では 2 歳までにほとんどの人が感染している¹⁰⁻¹²⁾。

DIHS では発症後 2 週から 4 週間で HHV-6 の再

表 2 ヒトヘルペスウイルスの分類 (文献8より引用)

国際ウイルス分類委員会による学名	一般名称
ヒトヘルペスウイルス 1 (HHV-1)	単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1)
ヒトヘルペスウイルス 2 (HHV-2)	単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2)
ヒトヘルペスウイルス 3 (HHV-3)	水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)
ヒトヘルペスウイルス 4 (HHV-4)	Epstein-Barr ウイルス (EBV)
ヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5)	ヒトサイトメガロウイルス (CMV)
ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)	ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6)
ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7)	ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7)
ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)	ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8)

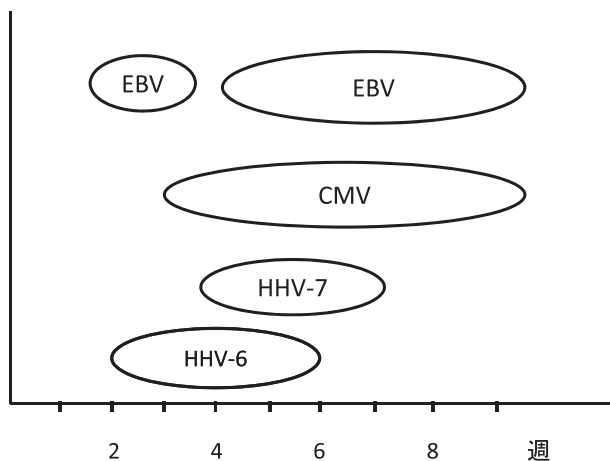


図 3 DIHS 経過中のヘルペスウイルスの再活性化
DIHS と骨髄移植後のヘルペスウイルスの再活性化の順序は類似している。

活性化を生じる症例が多い。HHV-6 の再活性化は特に原因薬の投与期間が長い症例で頻度が高いことが知られている²⁾。当初、このウイルスの再活性化は治療に用いたステロイドの免疫抑制作用のためとの意見もあったが、全くステロイドを使用していない例でも全く同じ経過で HHV-6 の再活性化を認めることからそれは否定的とする考えが一般的である²⁾。CMV の再活性化は DIHS の約 30% でみられる⁷⁾。CMV の再活性化は HHV-6 再活性化の 1～2 週後に見られ (図 3)^{1, 2, 7)}、その再活性化がステロイド漸減中の患者に生じやすいことから、ステロイド投与は CMV 再活性化の必須の要因ではないが、再活性化を起こしやすい一つの因子と考えられている¹³⁾。EB ウイルスの再活性化は抗体価の変動で確認されることもあるが、変動しない場合も多く、血液中に EB ウイルスが検出されれば再活性化が生じ

たとえて良い。HHV-7 は HHV-6 と同じ頃に血液中にウイルス DNA が検出されることがある。EB ウイルス、HHV-7 の再活性化と DIHS の臨床症状との関連は今のところ不明である⁹⁾。治療・予後の面から重要なのが CMV であり、時に消化管出血等で致死的となることがある^{2, 7, 13)}。

原因薬同定法

被疑薬の同定には薬剤添加リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) が有用で、発症初期より回復期に陽性となりやすく、発症数か月後から 1 年後と長期間陽性となる場合も多い¹⁴⁾。2000 年から 2011 年まで昭和大病院で経験した DIHS 患者 20 症例全例で DLST を施行したが 13 症例 (65%) が陽性であった (投稿中)。パッチテストも有用である。同じく当科で経験した DIHS 患者のうちパッチテストを施行した 14 症例中 10 例 (71.4%) が陽性であった (投稿中)。

このうち、カルバマゼピンによる DIHS は DLST、パッチテストともに 100% の陽性率であったが、アロプリノールによる DIHS では全例が DLST、パッチテストともに陰性であり、薬剤によりそれぞれの陽性率が異なる事、また、アロプリノールに関しては代謝産物であるオキシプリノールが薬疹発症に関与していることが陽性率の低い理由であると報告されている¹⁵⁾。当科ではオキシプリノールを用いた DLST、パッチテストでも全て陰性であり、別の代謝産物が薬疹発症の原因となっている可能性も考えられ更なる検討が必要と思われる。

治療 (表 3)

第一に被疑薬の中止を行うことは他の薬疹と同じである。薬物療法としてステロイド全身投与が有効である。投与量は他の重症型薬疹である SJS/TEN

表 3 薬剤性過敏症症候群 (DIHS) 治療指針 (2012) 案

薬剤性過敏症症候群 (DIHS) は経過中にヘルペスウイルス再活性化を引き起こし、多臓器障害を伴うので、十分な検査を行いながら治療を行う。発疹および全身症状に対し効果を期待できる治療法は、副腎皮質ステロイド薬の全身投与である。さらに、経過中に出現する感染症等の対応を適切に行う。

＜本治療指針の位置づけ＞

- ・本治療指針は現時点における医療水準を基に、DIHS の標準的診療として有用となるように作成したものである。本治療指針は医師の裁量を規制し治療を限定するものではない。
- ・本治療指針には保険診療上認められていない治療法も記載されている。このような治療を行う場合は、各施設で必要に応じて個々に手続き等を対応する必要がある。

I. 被疑薬の中止

被疑薬を中止し、原則として入院させて治療する。発症時に服用していた薬剤を可能な限り中止することが望ましい。しばしば原因薬中止数日後に発熱のさらなる上昇、顔面の浮腫や発疹の増悪がみられることもある。

II. 副腎皮質ステロイド薬の全身投与

症例により状態が異なるため、投与する副腎皮質ステロイド薬の用法・用量は一律には決めたいが、高齢者、紅皮症状態の場合、心不全、腎不全などの重篤な基礎疾患を有している場合や Stevens-Johnson 症候群 (SJS)/ 中毒性表皮壊死症 (TEN) 様の臨床を呈する場合には早期の全身投与が推奨される。

1) 副腎皮質ステロイド療法

A. 初期量

プレドニゾロンまたはベタメタゾン、デキサメタゾンをプレドニゾロン換算で、30～70 mg/日 (又は 0.5～1 mg/kg/日) で開始する。この初期量は発疹のみならず、臓器障害の程度、先行する治療経過等を考慮して決定する。初期量は原則として 7～14 日間投与する。

B. 漸減

ステロイド薬は、臨床症状の軽快に伴い 1～2 週間毎に 5～10 mg/日ずつ漸減する。

C. 再燃時

経過中に、しばしばヘルペスウイルス再活性化による発疹、発熱、肝・腎障害などの再燃が認められる。この時には、検査 (血液・生化学、免疫血清、ヘルペスウイルス等) を進めながら、副腎皮質ステロイド薬は症状が軽減するまで数日間同量を維持する。症状が軽減せず、重篤な臓器障害への進展や表皮の壊死性変化・粘膜病変が出現した場合にはステロイド薬の増量や下記の治療法を検討する。

2) 副腎皮質ステロイドパルス療法

上記の副腎皮質ステロイド薬投与でも病勢が治まらない場合、ステロイド薬の不規則投与等の先行があり病勢が治まらない場合には、ステロイドパルス療法も考慮する。パルス療法は、メチルプレドニゾロン 500～1000 mg/日を 3 日間投与する。パルス療法直後のステロイド投与量は原則としてプレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日を投与し、以後漸減する。

III. その他の治療法

副腎皮質ステロイド療法が基本であるが、下記の治療を追加してもよい。

1) ヒト免疫グロブリン製剤静注 (IVIG) 療法

重症例には、5～20 g/日、3～5 日間を 1 サイクルとして投与することもある。ただし、漫然と長期投与することは避ける。

2) 血漿交換療法

SJS/TEN 様の臨床を呈する場合には考慮しても良い。

IV. サイトメガロウイルス感染症に対する治療法

DIHS の発症 5～7 週目にしばしばサイトメガロウイルスの再活性化*が認められ、発疹・肺炎・消化管出血・腸炎・心筋炎など (サイトメガロウイルス感染症) が突然に出現することがある。サイトメガロウイルス感染症では抗ウイルス薬 [ガンシクロビル (900～1800 mg/日) 等] を投与する。原則として抗ウイルス薬はサイトメガロウイルスの抗原血症が陰性化するまで継続する。サイトメガロウイルス感染症が重篤な場合には、抗ウイルス薬とヒト免疫グロブリン製剤 (5 g/日) 併用を考慮する。

*末梢血のサイトメガロウイルス抗原血症の検出など

○参考事項

- ①発症早期で確定診断に至らない時点では、直ちに副腎皮質ステロイド薬を投与せずに慎重な経過観察をすることもありうる。
- ②豊富な治療経験があり、十分な検査と全身管理を行える施設においては、精査を行いながら副腎皮質ステロイド薬を投与せずに、慎重に治療することも可能である。
- ③経過中に多剤感作を引き起こす可能性が高いので、発熱に対する NSAIDs、抗菌薬等の予防投与は可能な限り避ける。
- ④経過中にニューモシスチス肺炎などを併発することが多いので留意する。
- ⑤副腎皮質ステロイド薬の不必要な長期投与を避ける。
- ⑥完全に回復した後に、自己免疫疾患 (1 型糖尿病、甲状腺炎、脱毛症等) が発症することがある。
- ⑦小児への副腎皮質ステロイド薬の投与量は年齢別、体重別に検討する。

表 4 昭和大学病院で経験した薬剤性過敏症候群のうち CMV の再活性化を認めた 5 症例

症例	年齢	性別	原因薬剤	発症までの 内服期間	CMV 再活性化時期 (day after onset)	HHV-6 再活性化	治療 PSL (mg/日)
1	35	女	サラゾスルファピリジン	23	28	+	30
2	27	男	フェノバルビタール	14	43	+	Steroid pulse
3	51	男	アロプリノール	12	19	+	80
4	86	男	アロプリノール	28	38	+	30
5	30	男	トリクロロエチレン	21	31	+	70

と比べると低用量で有効なことが多い。免疫グロブリン製剤の投与も有効である。CMV の再活性化を生じた場合は、発疹・肺炎・消化管出血・腸炎・心筋炎など（CMV 感染症）が突然に出現することがある。CMV 感染症ではガンシクロビル等の抗ウイルス薬を投与する。原則として抗ウイルス薬は CMV の抗原血症が陰性化するまで継続する。CMV 感染症が重篤な場合には、抗ウイルス薬と上述したヒト免疫グロブリン製剤の併用を考慮する。

当科でのサイトメガロウイルス再活性化症例の検討

当科で 2000 年から 2011 年まで経験した CMV の再活性化がみられた DIHS 症例の検討を行った（投稿中）。DIHS 全 20 症例中 5 例で CMV の再活性化を認めた。興味深いことに、CMV の再活性化症例全てで、HHV-6 の再活性化を認めた。CMV の再活性化の時期は発症から 3～8 週間後で Seishima ら¹⁶⁾の報告と同様であった（表 4）（図 3）。また、DIHS 全 20 症例中半数の 10 例がカルバマゼピンによるものであったが、CMV の再活性化を認めた症例では、アロプリノール 2 例、フェノバルビタール 1 例、サラゾスルファピリジン 1 例、トリクロロエチレン 1 例で、カルバマゼピンが原因薬の患者はいなかった。更に、CMV 陽性例の平均年齢は 45.8 歳、CMV 非再活性化群では平均年齢 49.5 歳と統計学的有意差はないものの、これまでの報告¹³⁾よりやや若い傾向にあった。われわれの検討では、HHV-6 再活性化群がみられた DIHS 症例では HHV-6 再活性化のみられなかった群に比べ発症時 TNF- α が高値であることが分かっている（投稿中）。

これまで CMV の再活性化にも TNF- α が重要な役割を果たしている事が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。TNF- α は潜伏感染している CMV の複製開始を担ってい

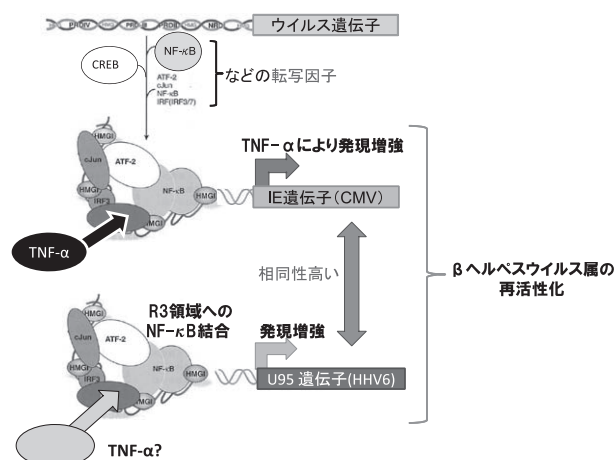


図 4 サイトメガロウイルスと HHV-6 の再活性化には TNF- α が関与している

サイトメガロウイルス、同じ β ヘルペス属ウイルスである HHV-6 では、その再活性化も TNF- α が重要な役割を果たしている可能性がある。TNF- α はサイトメガロウイルス IE (immediate early) 遺伝子の発現を増強させる。また TNF- α は HHV-6 中の R3 領域は U95 遺伝子のプロモーターを活性化させウイルスの再活性化に関与していると推測される。

る CMV IE (immediate early) 遺伝子の発現を増強させる²⁰⁾。CMV IE 遺伝子の発現は NF- κ B、や ATF (CREB)、Sp1 を含む IE promoter/enhancer 領域によりコントロールされ、NF- κ B と ATF (CREB) 部は IE 遺伝子発現の制御に特に重要な役割を果たしている^{20, 21)}。一方 HHV-6 中には R3 領域があり、PEA3 や NF- κ B、AP-2 等多くの細胞転写因子に関わる多くの結合部を有している。NF- κ B との相互作用により、R3 領域は U95 遺伝子のプロモーターを活性化させるが、この U95 遺伝子がマウスでは CMV IE 遺伝子とホモロジーがあることが確認されている²²⁾。この理由で TNF- α は CMV および HHV-6 の再活性化に関わっていると推測される（図 4）。当

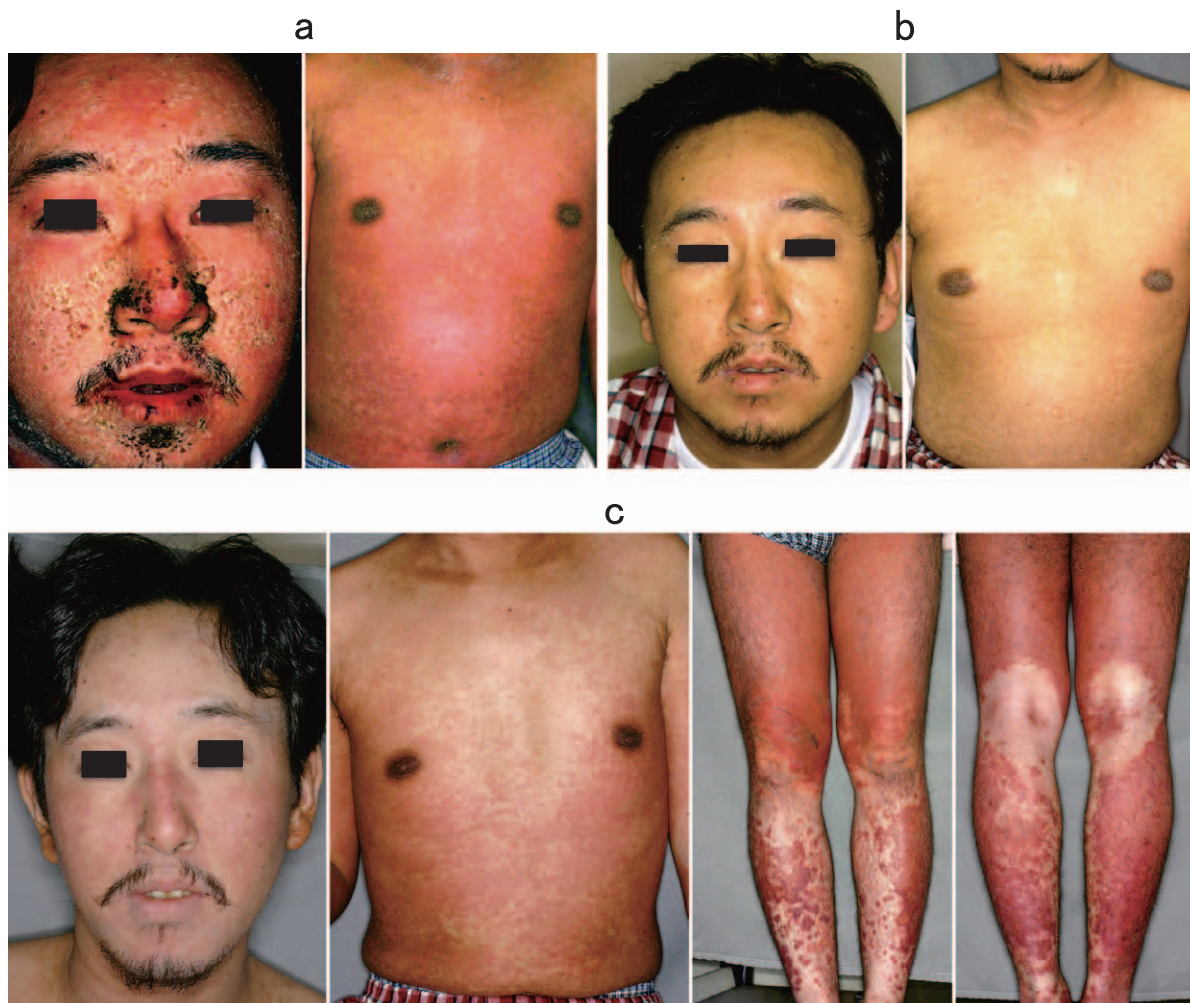


図 5 サイトメガロウイルスの再活性化がみられた過敏症候群患者の臨床経過

- 初診時、顔面には浮腫とび慢性紅斑を認めた。口囲・鼻翼では紅色丘疹、膿疱、鱗屑・痂皮がみられた。軀幹でもび慢性紅斑がみられた。
- プレドニゾロン 1 mg/kg 日の投与で 6 日後には皮疹は一旦軽快した。
- サイトメガロウイルス再活性化時皮疹の再燃がみられた。顔面・軀幹・四肢で暗紅色調の紅斑がみられた。同時期白血球増多・好酸球増多および肝機能障害もみられた。

科での検討では CMV 再活性化群の母集団が少ないこともあり、TNF- α では非再活性化群と比べ有意差が見られたものはなかったが、どのような分子が CMV の再活性化に寄与しているか現在検討中である。

図 4 に CMV の活性化がみられた過敏症候群の典型例を示す^{7, 23)}。薬剤性過敏症候群は原因薬剤内服後 2～6 週間で症状が出現する事は既に述べたが、本症例ではトリクロロエチレン暴露（金属加工業の仕事で同有機溶剤を使用していた）約 3 週間後に発熱・そう痒感がみられ一旦改善したものの暴露 4 週間後に高熱と全身の皮疹を認めた。当科受診

時、顔面に腫脹がみられ、び慢性に紅斑を認め、鼻翼・口囲に鱗屑・痂皮を付着していた（図 5 a）。軀幹ではび慢性に紅斑がみられ（図 5 a）、大腿部では target lesion（標的状紅斑）もみられた。検査所見では、白血球増多、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝機能障害、頸部リンパ節腫脹がみられ DIHS の診断基準 1～5 を満たしていた。入院の上、ステロイド全身療法（PSL 70 mg/日から開始し徐々に漸減した）を行い皮疹は一旦軽快した（図 5 b）。しかし発症 7～8 週後に皮疹の再燃がみられた（図 5 c）。この時期に患者血清よりサイトメガロウイルス DNA が検出されサイトメガロウイルス

表 5 トリクロロエチレンによる過敏症症候群患者の経時的なウイルス学的検討

Weeks	HHV-6 IgM	HHV-6 IgG	HHV-6 DNA (copies/ml) ^a	CMV IgM	CMV IgG	CMV DNA (copies/ml) ^a
3	20	80	0	0.4	4.7	0
4	n.d.	80	150,000	n.d.	n.d.	n.d.
	n.d.	5120	0	n.d.	n.d.	0
6	20	10240	0	0.47	5.0	0
7	n.d.	10240	0	n.d.	n.d.	2.1×10^2
	n.d.	10240	0	n.d.	n.d.	2.9×10^2
8	20	10240	0	0.52	71.4	3.6×10^2
9	n.d.	n.d.	0	0.45	≥ 128	0
38	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Weeks are the weeks after onset.

HHV-6, human herpesvirus 6

CMV, cytomegalovirus

n.d., not determined

a, detected in serum

の再活性化を確認した。また、後に保存血清を用いた検討で CMV 再活性化前の発症 4 週後に HHV-6 の再活性化が生じていた (表 5)。原因の特定にパッチテスト、DLST が有用であった。更に、本患者は HLA-B* 1301 を保有していたが、これは海外からの報告と合致する所見で²⁴⁾、トリクロロエチレンによる過敏症症候群のバイオマーカーとなり得る。トリクロロエチレンを扱う職業の人には事前に HLA-B* 1301 保有の有無を調べることで、本症発症率の低下が見込まれる^{7, 23, 24)}。DIHS では本症例の様にサイトメガロウイルス再活性化時期に一致して皮疹がみられることが多い。その際、皮膚潰瘍、scratch dermatitis がみられることもあり、サイトメガロウイルス再活性化時期に比較的多くみられるため注意深い臨床所見の観察が必要である。他に、消化管出血や肝障害、肺炎などがみられることが多く、この時期に死の転帰をとることが多いとされる^{2, 7, 13)}。

Arakawa ら²⁵⁾の報告では、DIHS 剖検例で CMV は肺、心筋、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、皮膚など多くの臓器から検出されており、CMV は様々な臓器障害に関与している可能性を示唆している。DIHS におけるサイトメガロウイルス感染症とその多彩な臨床病態が明らかになり、薬疹と無関係に、あるいは偶発的に生じたと考えられていた肺炎や心

筋炎などの種々の事象が DIHS に関連した一連のものであるという認識が生まれてきた。

文 献

- 1) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006;55:1-8.
- 2) 渡辺秀晃, 飯島正文. 皮膚の異常と病気 薬剤による皮膚障害. からだの科学. 2009;262:34-39.
- 3) 医薬品医療機器総合機構. PMDA の紹介 機構の概要 業務報告 平成 22 年事業年度参考資料 第 1 健康被害救済業務関係. (2013 年 11 月 3 日アクセス) <http://www.pmda.go.jp/guide/outline/report/file/22-05sankoshiryol.pdf>
- 4) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, *et al.* Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol.* 1998;134:1113-1117.
- 5) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, *et al.* Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 1998;134:1108-1112.
- 6) 橋本公二. Stevens Johnson 症候群, toxic epidermal necrolysis (TEN) と hypersensitivity

- syndrome の診断基準および治療指針の研究.
厚生科学特別研究事業 平成 17 年度総括研究
報告. 2005.
- 7) 藤山幹子. DIHS update. *Derma*. 2012;198:35-39.
 - 8) Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, *et al*. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation. *Dermatology*. 2010;221:17-22.
 - 9) 橋本公二. DIHS におけるヒトヘルペスウイルス再活性化の役割とは. 古江増隆, 相原道子編. 薬疹診療のフロンライン. 東京: 中山書店; 2011. pp116-120. (皮膚科臨床アセット 診る・わかる・治す; 2)
 - 10) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, *et al*. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988;1:1065-1067.
 - 11) Kondo K, Kondo T, Okuno T, *et al*. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol*. 1991;72:1401-1408.
 - 12) Fox JD, Briggs M, Ward PA, *et al*. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet*. 1990;336:590-593.
 - 13) 狩野葉子. DIHS の重症化因子としてのサイトメガロウイルス感染症. *Druma*. 2011;178:35-39.
 - 14) Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, *et al*. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62:1439-1444.
 - 15) Barbaud A, Collet E, Milpied B, *et al*. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168:555-562.
 - 16) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, *et al*. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155:344-349.
 - 17) Docke WD, Prosch S, Fietze E, *et al*. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet*. 1994;343:268-269.
 - 18) Humar A, St Louis P, Mazzulli T, *et al*. Elevated serum cytokines are associated with cytomegalovirus infection and disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis*. 1999;179:484-488.
 - 19) Fietze E, Prosch S, Reinke P, *et al*. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. The role of tumor necrosis factor. *Transplantation*. 1994;58:675-680.
 - 20) Hummel M, Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol*. 2002;25 Suppl 2:S123-S136.
 - 21) Simon CO, Seckert CK, Dreis D, *et al*. Role for tumor necrosis factor alpha in murine cytomegalovirus transcriptional reactivation in latently infected lungs. *J Virol*. 2005;79:326-340.
 - 22) Takemoto M, Shimamoto T, Isegawa Y, *et al*. The R3 region, one of three major repetitive regions of human herpesvirus 6, is a strong enhancer of immediate-early gene U95. *J Virol*. 2001;75:10149-10160.
 - 23) Watanabe H. Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol*. 2011;38:229-235.
 - 24) Li H, Dai Y, Huang H, *et al*. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1553-1556.
 - 25) Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, *et al*. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med*. 2001;40:331-335.